

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Katedra organické a jaderné chemie



Diplomová práce

Cross-couplingové reakce óniových solí katalyzované tranzitnými kovy

Transition metal catalyzed cross-coupling reactions of
onium salts

Denisa Hidasová

Školitel: Ing. Jiří Šrogl, Ph.D.

Praha 2012

Abstrakt

Výskum tejto diplomovej práce je zameraný na vývoj Suzukiho cross-couplingových reakcií rôznych óniových solí využívajúci katalytický systém Ni komplex/*trans*-*N,N'*-dimetyl-1,2-cyklohexándiamín.

Ako rozšírenie v oblasti katalýzy zlúčeninami niklu sme objavili, že katalytický systém Ni(cod)₂/*trans*-*N,N'*-dimetyl-1,2-cyklohexándiamín môže ovplyvniť Suzukiho reakcie tetrametylénsulfóniových solí s boronovými kyselinami, pričom dochádza k štiepeniu C-S a tvorbe novej C-C väzby za relatívne miernych reakčných podmienok. Toto vysvetľuje jedinečnú reaktivitu a biomimetické chovanie niklového katalyzátoru aktivovať C-S väzbu.

Kľúčové slová: óniové soli, Suzukiho coupling, komplexy niklu

Abstract

The research of this thesis is focused on developing Suzuki cross-coupling reactions of various onium salts using the catalytic system Ni complex/*trans*-*N,N'*-dimethyl-1,2-cyklohexanediamine.

As an expansion in the catalysis of nickel compounds, we have established that the catalytic system Ni(cod)₂/*trans*-*N,N'*-dimethyl-1,2-cyklohexanediamine can affect Suzuki reactions of tetramethylenesulfonium salts with boronic acid, which leads to cleavage of C-S and formation of new C-C bonds under relatively mild reaction conditions. This explains the unique reactivity and biomimetic behavior of a nickel catalyst to activate the C-S bond.

Key words: onium salts, Suzuki coupling, nickel complexes

Táto diplomová práca bola vypracovaná na Ústave organickej chémie a biochémie Akadémie vied Českej republiky v časovom rozmedzí október 2010 – máj 2012.

Prehlásenie

Prehlasujem, že som túto prácu vypracovala samostatne pod odborným vedením Ing. Jiřího Šroglu, Ph.D., a že riadne citujem všetky prevzaté dáta a skutočnosti. Táto práca ani jej podstatná časť nebola predložená k získaniu iného alebo rovnakého titulu.

V Prahe dňa 21.5.2012

.....
Denisa Hidasová

Pod'akovanie

Chcela by som sa pod'akovať svojmu školiteľovi, Ing. Jiřímu Šroglovi Ph.D., za možnosť pracovať v jeho výskumnej skupine, za cenné rady a vedenie diplomového projektu. Ďakujem Ing. Svatave Voltrovej CSc. za cenné rady a odborné vedenie.

Som vďačná svojim rodičom, ktorý ma podporovali v štúdiu chémie i v mojich ťažkých chvíľach.

Obsah

Zoznam skratiek	7
Kapitola 1 – Literárna časť	10
1. Úvod	10
1.1 Katalýza v organickej syntéze	12
<i>1.1a Suzukiho coupling</i>	13
1.2 Cross-couplingové reakcie óniových solí	17
<i>1.2a Cross-couplingové reakcie sulfóniových solí</i>	17
<i>1.2b Cross-couplingové reakcie amóniových a N-vinylpyridíniových solí</i>	18
Kapitola 2 - Cieľ diplomovej práce	21
Kapitola 3 - Výsledky a diskusia	22
1. Prechodnými kovmi katalyzované cross-couplingové reakcie tetrametylénsulfóniových solí s boronovými kyselinami	22
2. Cross-couplingové reakcie amóniových, pyridíniových a fosfóniových solí v Suzukiho reakciách za využitia katalytického systému Ni/ligand a miernych reakčných podmienok	28
Kapitola 4 - Záver	30
Kapitola 5 - Experimentálna časť	32
5.1 Použité prístroje a chemikálie	32
5.2 Pracovné postupy	33
<i>5.2a Syntéza tetrametylénsulfóniových solí</i>	33
<i>5.2b Syntéza amóniových solí</i>	36
<i>5.2c Cross-couplingové reakcie óniových solí</i>	39
Kapitola 6 – Literatúra	41

Zoznam skratiek

Ac	acetyl
acac	acetylacetonát
Bu	butyl
i-Bu	izobutyl
t-Bu	tercbutyl
Boc	tercbutoxykarboxylát
cod	cyklookta-1,4-dién
Cy	cyklopropyl
dba	dibenzylidénacetón
DIEA	<i>N,N</i> -diizopropyletylamín
DMSO	dimetylsulfoxid
dppe	1,2-bis(difenylfosfino)etán
dppf	1,1'-bis(difenylfosfino)ferocén
dppp	1,3-bis(difenylfosfino)propán
ekv	ekvivalent
Et	etyl
<i>et al.</i>	et alii
Et ₂ O	dietyléter
ESI	ionizácia elektrosprejom
GC-MS	plynová chromatografia s hmotnostne-spektrometrickou detekciou
glyme	dimetoxyetán
h	hodina
HR-MS	hmotnostná spektrometria s vysokým rozlíšením
IMes	1,3-bis(mezityl)imidazol-2-ylidén
KHMDS	bis(trimetyl)silylamid draselný
LT	laboratórna teplota
Me	metyl
Ms	mezyl
MW	mikrovlnné žiarenie
NMP	<i>N</i> -metyl-2-pyrolidinón
NMR	nukleárna magnetická rezonancia

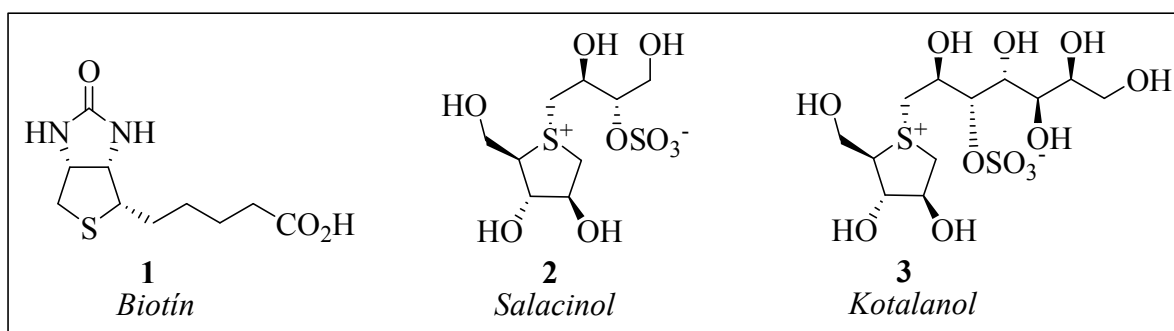
Ph	fenyl
Pr	propyl
i-Pr	izopropyl
PyBox	bis(oxazolinyl)pyridín
THF	tetrahydrofurán
THT	tetrahydrotiofén
Tf	triflyl
TLC	tenkovrstvová chromatografia
Tol	tolyl
Ts	tozyl

Teoretická část

Kapitola 1 – Literárna časť

1. Úvod

Prírodné a syntetické organosírne zlúčeniny hrajú dôležitú rolu v biologickej a medicínskej chémii.^[1] Napríklad, mimoriadnu pozornosť priťahujú tetrahydrotiofény, pretože ich cyklický tetrahydrotiofénový motív je rozšírený v prírodných a neprírodných produktoch, ktoré sa vyznačujú širokým spektrom biologickej aktivity.^[2] Medzi významné tetrahydrotiofénové zlúčeniny patria koenzým biotín **1**, vo vode rozpustný vitamín podieľajúci sa na mnohých biologických funkciách, salacinol **2** a kotalanol **3**, inhibítory α -glukozidázy izolované z rastlín druhu *Salacia* (Obrázok 1).

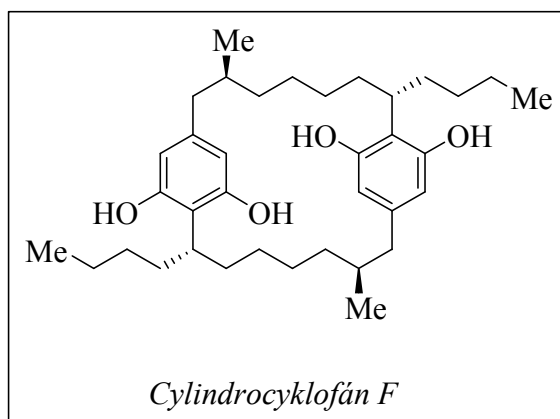


Obrázok 1

Organosírne zlúčeniny majú významné postavenie v organickej syntéze.^[1] Hoci väzba C-S je pomerne silná a stabilná, pri relatívnom porovnaní s C-C väzbou len o 10 % slabšia, za určitých podmienok dochádza k jej štiepeniu. Prechodnými kovmi sprostredkované štiepenie C-S väzby tak vedie k novým syntetickým metódam vzniku C-C alebo C-H väzieb.^[3]

Počas uplynulého desaťročia boli objavené nové biologické transformácie C-S väzieb biomolekúl sprostredkované metaloenzýmami.^[4] Vzhľadom k tomu, že kovom sprostredkované štiepenie C-S väzby je jedným z kľúčových procesov v biochémii, sú neustále objavované nové a užitočné syntetické transformácie organosírných zlúčenín za využitia katalýzy tranzitnými kovmi na základe týchto zákonitostí prírody.^[5]

Neustále vyhľadávanie biologicky aktívnych molekúl pre farmaceutický priemysel je jednou z najväčších oblastí výskumu, v ktorom syntetická organická chémia hrá zásadnú rolu. Cylindrocyclofán F (Obrázok 2) je prírodná látka s biologickým významom vyznačujúca sa cytotoxickou aktivitou a zároveň architektonicky zaujímavý cieľ, na ktorého totálnej syntéze bola využitá *B*-alkyl Suzukiho cross-couplingová reakcia aryltrimetylamóniových solí za katalýzy zlúčeninami niklu (Schéma 1).^[6]



Obrázok 2

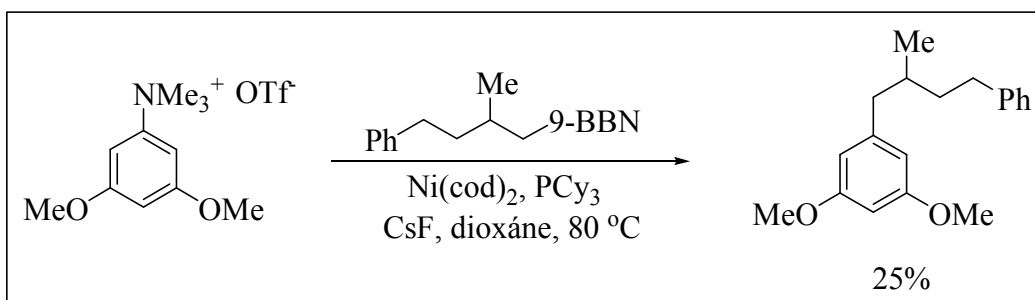


Schéma 1

Pretože väčšina molekúl s biologickým významom je syntetizovaná v chemických laboratóriách, je neustále potrebný nový vývoj reakcií a metodológií pre selektívnu tvorbu C-C väzieb, ktoré by boli zároveň veľmi tolerantné k širokej škále funkčných skupín.

1.1 Katalýza v organickej syntéze

Katalýza hrá v súčasnej dobe významnú rolu v organickej syntéze. Prechodnými kovmi katalyzované reakcie sú jedným z najúčinnějších a zároveň priamych prístupov k syntéze organických molekúl.

Cross-couplingové reakcie rôznych organokovových činidiel a organických elektrofilov v prítomnosti komplexných zlúčenín kovov 8-10 skupiny periodickej tabuľky prvkov, najmä niklu a paládia, sú metódou výberu pre reakcie zahŕňajúce tvorbu C-C väzieb (Schéma 2).

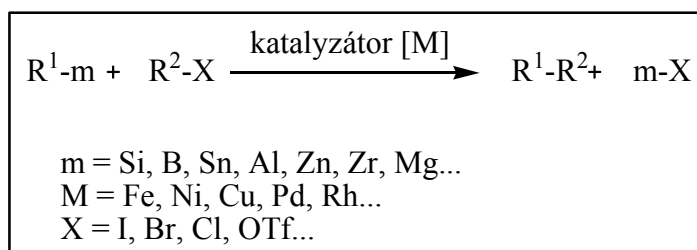


Schéma 2

Jedným z benefitov cross-couplingových reakcií je aj možnosť spájať medzi sebou uhlíkové atómy s rôznou hybridizáciou. Dôležitú úlohu v cross-couplingovej reakcii má prítomnosť zlúčeniny prechodného kovu, obvykle je to kovový komplex. Zlúčenina prechodného kovu aktivuje jeden z reaktantov a na konci reakcie je uvoľnená a môže znovu vstúpiť do katalytického cyklu. Cross-couplingové reakcie môžu prebiehať rôznymi mechanizmami, ktoré sa líšia v počiatočnej reakcii komplexnej zlúčeniny kovu s reaktantom. Počiatočná reakcia komplexnej kovovej zlúčeniny so substrátom môže byť: oxidatívna adícia (typická pre nízkovalečné kovy Pd, Ni komplexy), transmetalácia (typická pre Cu, Zr) a substitúcia (typická pre Cu).

Medzi cross-couplingové reakcie s počiatočnou reakciou oxidatívnou adíciou patrí Sonogashirov, Suzukiho, Negishiho, Kumada-Tamao a Stilleho coupling. Tieto majú spoločný katalytický cyklus, ktorý pozostáva z niekoľkých následných krokov zahŕňajúc oxidatívnu adíciu organického elektrofilu na koordinačne nenasýtenú komplexnú zlúčeninu kovu, transmetaláciu medzi nukleofilom a intermediátom vytvoreným v oxidatívnej adícii a reduktívnu elimináciu poskytujúcu produkt cross-couplingovej reakcie za súčasnej regenerácie aktívneho katalyzátoru (Schéma 3).

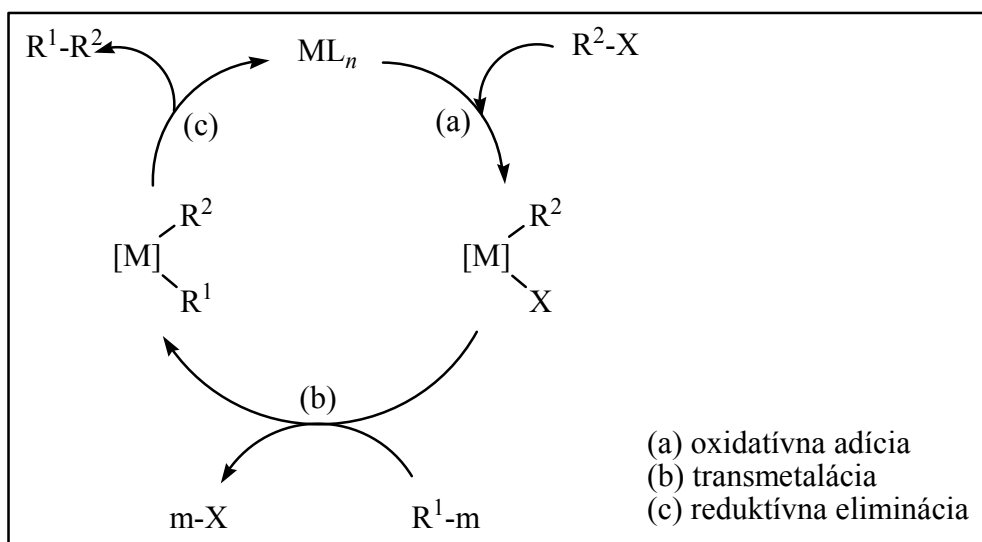


Schéma 3

Vzhľadom k jednoduchosti a spoľahlivosti tvorby C-C väzieb, rovnako ako aj vysokej účinnosti katalytického procesu, sú tieto reakcie široko využívané organickými chemikmi v rôznych oblastiach chémie. Aplikácia protokolu katalyzovanej reakcie siaha od syntézy komplexných prírodných produktov k príprave biologicky dôležitých molekúl zahŕňajúce liečivá, supramolekuly a funkčné materiály.

1.1a Suzukiho coupling

Cross-couplingová reakcia katalyzovaná zlúčeninami paládia alebo niklu medzi rôznymi typmi organoboronových zlúčenín a rôznymi organickými elektrofilmi zahŕňajúca halogenidy, trifláty a aryl elektrofilu ako mezláty, tozyláty a trimetylamóniové soli za prítomnosti bázy poskytuje účinnú a zároveň všeobecnú metodiku na vytváranie C-C väzieb (Schéma 4). Reakcia bola prvýkrát publikovaná v roku 1979 Akirom Suzukim, nesie názov po svojom objaviteľovi, preto Suzukiho coupling. V mnohých publikáciách reakciu nazývajú aj Suzuki-Miyaura coupling.

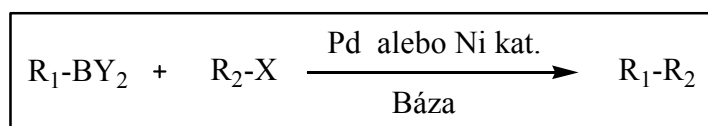


Schéma 4

V súčasnosti je publikovaná v mnohých súhrnných referátoch Suzukiho reakcia založená prevažne na paládiových katalyzátoroch, pričom v týchto reakciách vystupujú aryl, vinyl elektrofilu alebo menej reaktívne chloridy a tozyláty.^[7,8,9] Pre niklom katalyzované reakcie

s organoboronovými kyselinami sú oddávna populárne substráty aryl chloridy.^[10] V poslednom desaťročí boli vyvinuté niklom katalyzované protokoly aj pre iné triedy aryl elektrofilov zahŕňajúce mezyláty, tozyláty a trimetylamóniové soli (Schéma 5).^[11,12,13] Kapacita niklového katalyzátoru aktivovať tieto náročné substráty je výrazným svedectvom o jeho silnej vnútornej nukleofilicite a oxidatívna adícia môže byť definovaná ako S_NAr typ substitúcie vznikajúca pred asociáciou väzby nikel-arylhlogenid, alebo môže byť vyvolaná elektrónovým transferom.

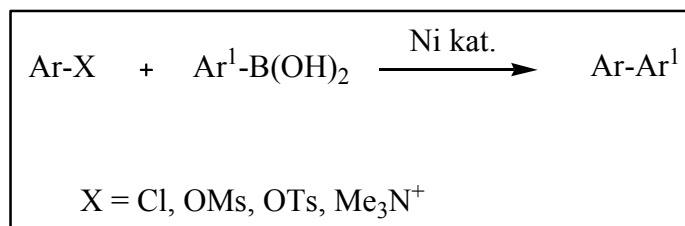


Schéma 5

Pokroky v tejto oblasti katalýzy sú doslova žiadúce nepochybne plne využiť vzrušujúci potenciál Suzukiho reakcií.

V roku 2004 Zhou a Fu publikovali vo svojej práci Suzukiho coupling neaktivovaných sekundárnych alkylhalogenidov založený na katalytickom systéme nikel/batofenantrolín.^[14] Táto metóda je aplikovateľná pre cross-couplingové reakcie sekundárnych bromidov, jodidov a primárnych jodidov s arylboronovými kyselinami (Schéma 6). Čo sa týka obmedzení, tento katalytický systém je neúčinný pre primárne a sekundárne alkyl chloridy, primárne alkyl bromidy a stérické arylboronové kyseliny.

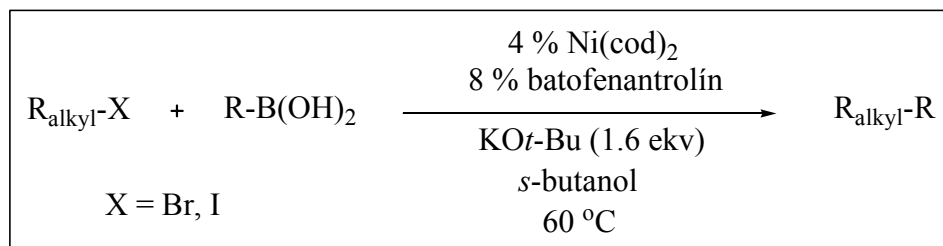


Schéma 6

Neskôr v roku 2006 Gonzáles-Bobes a Fu publikovali vo svojej práci univerzálny katalytický systém pre Suzukiho reakcie alkyl elektrofilov, pričom využili iný ligand než bipyridínové deriváty.^[15] Ľahko dostupné aminoalkoholy s niklovými katalyzátormi majú zvýšený rozsah využitia i pre neaktivované sekundárne alkylchloridy (Schéma 7).

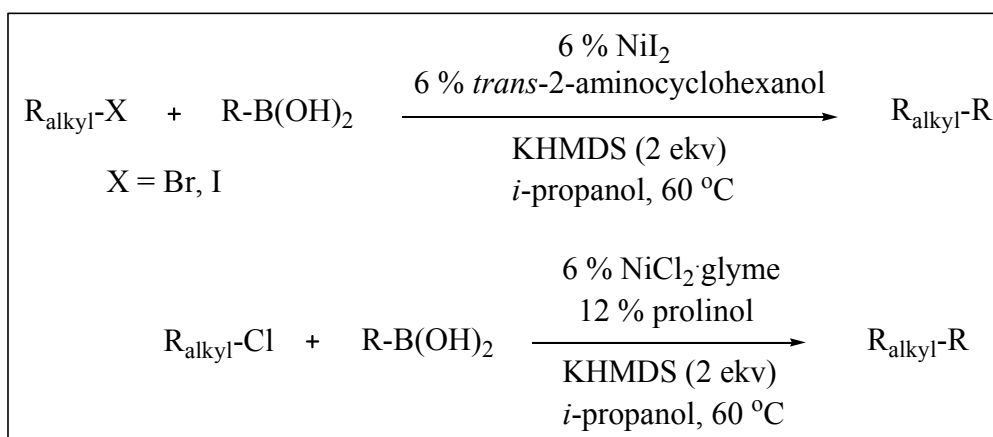


Schéma 7

V roku 2007 Saito a Fu publikovali Suzukiho cross-couplingovú reakciu neaktivovaných sekundárnych alkyl elektrofilov s alkylboronovými činidlami za laboratórnej teploty, pričom použili katalytický systém $\text{NiCl}_2\cdot\text{glyme}/\text{trans-}N,N'$ -dimetyl-1,2-cyklohexándiamín (Schéma 8).^[16]

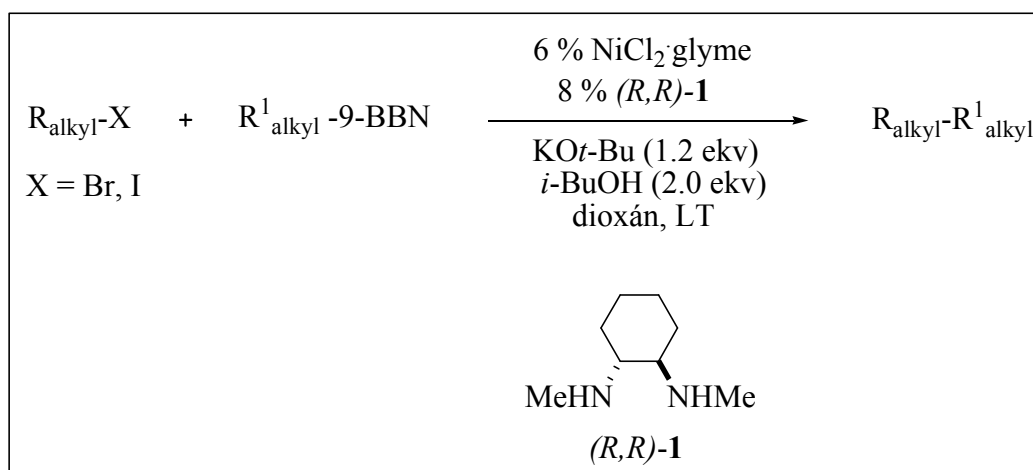


Schéma 8

V roku 2008 bola publikovaná enantioselektívna alkyl-alkyl Suzukiho cross-couplingová reakcia neaktivovaných homobenzylových halogenidov s organoboronovými zlúčeninami.^[17] Saito a Fu objavili nový katalytický systém založený na chirálnom niklovom katalyzátore pre reakcie istých neaktivovaných alkyl elektrofilov (Schéma 9).

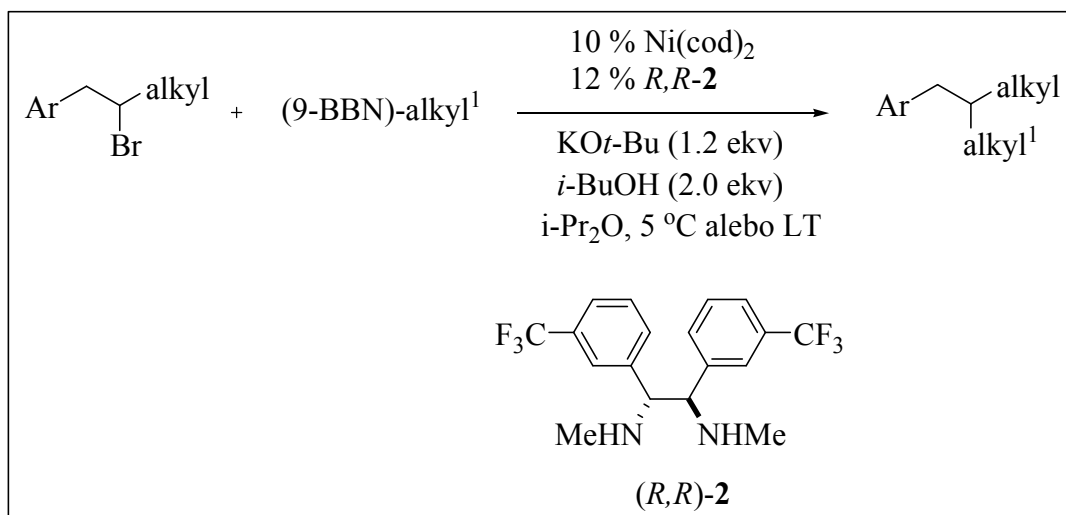
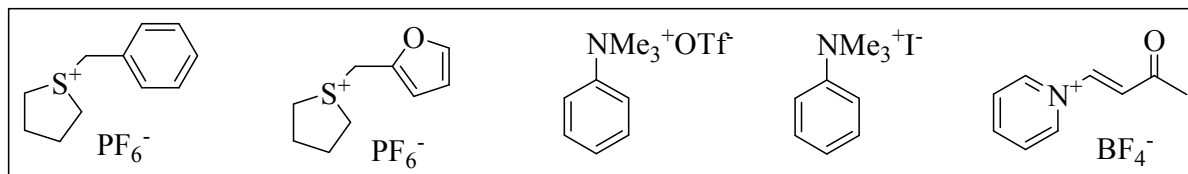


Schéma 9

Aplikácie publikovaných katalytických protokolov na reakcie rôznych aktivovaných a neaktivovaných elektrofilov s rôznymi nukleofilmi vedú k novým syntetickým transformáciám.

1.2 Cross-couplingové reakcie óniových solí

Sulfóniové, amóniové a pyridíniové soli (Obrázok 3), takzvané óniové soli, môžu slúžiť ako vhodní cross-couplingoví partneri pre Negishiho, Stilleho, Kumada-Tamao a Suzukiho reakcie. Tieto organické elektrofilné reagenty reagujú s príslušnými couplingovými partnermi za katalýzy zlúčeninami paládia alebo niklu a poskytujú tak tvorbu nových C-C väzieb.



Obrázok 3

1.2a Cross-couplingové reakcie sulfóniových solí

V roku 1997 Liebeskind *et al.* publikovali cross-couplingové reakcie aryl, heteroaryl, alkenyl a benzylsulfóniových solí.^[5] V prítomnosti Pd alebo Ni katalyzátorov slúžia tieto sulfóniové soli ako elektrofilné reagenty v Negishiho, Suzukiho a Stilleho reakciách a poskytujú tvorbu nových C-C väzieb za relatívne miernych reakčných podmienok (Schéma 10).

Z množstva prevedených reakcií sa zistilo, že použité benzylové a heterobenzylové sulfóniové soli ako cross-couplingoví partneri boli reaktívnejšie v Stilleho reakciách než s organoboronovými partnermi. Tento trend bol opačný pri použití arylových a heteroarylých sulfóniových solí.

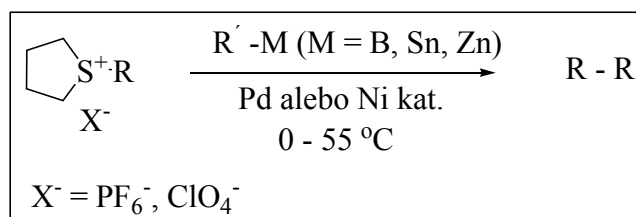


Schéma 10

V roku 1999 Liebeskind *et al.* publikovali paládiom katalyzované cross-couplingové reakcie heterobenzylových sulfóniových solí za využitia podporného ligandu $(\text{PhO})_3\text{P}$.^[18] Veľmi malé množstvo paládiového katalyzátoru bolo použité do Stilleho cross-couplingovej reakcie heterobenzylových solí s *n*-Bu₃SnR. Preskúmanie reakčných podmienok odhalilo, že optimálne podmienky pre Stilleho cross-couplingovú reakciu vyžadujú použitie rozpúšťadla NMP a katalytický systém Pd₂dba₃·CHCl₃/(PhO)₃P/CuI. Zistilo sa taktiež, že prídavok

$\text{Ph}_2\text{P}(\text{O})\text{O}^-/n\text{-Bu}_4\text{N}^+$ účinkuje v týchto reakciách ako vychytávač " $n\text{-Bu}_3\text{Sn}$ ", a tým výrazne zvyšuje účinnosť reakcie (Schéma 11).

Liebeskind *et al.* aplikovali využitie $(\text{PhO})_3\text{P}$ ako podporného ligandu s katalyzátorom $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ pre cross-couplingové reakcie heterobenzylových sulfóniových solí s organoboronovými a organozinočnými partnermi.

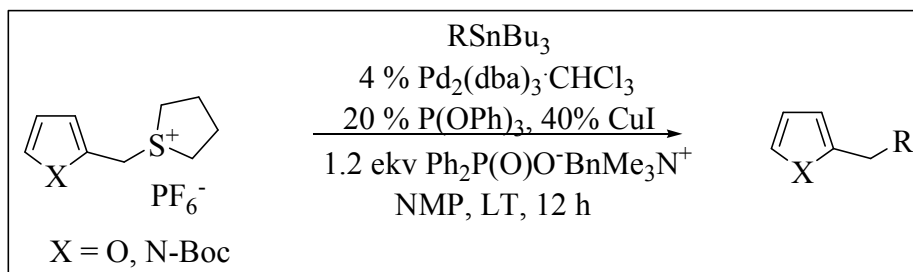


Schéma 11

1.2b Cross-couplingové reakcie amóniových a N-vinylpyridíniových solí

Prvá varianta Suzukiho couplingu využívajúca nový katalytický systém $\text{Ni}(\text{cod})_2/\text{IMes}$ pre aktiváciu aryl-amóniovej väzby bola objavená v roku 2003 Blakeym a MacMillanom.^[13] Po prevedení optimalizačných reakcií *p*-butyl-trimetylbenzylamónium triflátu s fenylboronovou kyselinou, pri ktorých boli využité komplexné zlúčeniny niklu a rôzne ligandy, sa zistilo, že vhodné reakčné podmienky tvorí katalytický systém $\text{Ni}(\text{cod})_2$ a IMes, báza CsF a rozpúšťadlo dioxán poskytujúce veľmi dobré izolované výťažky až 98 % (Schéma 12).

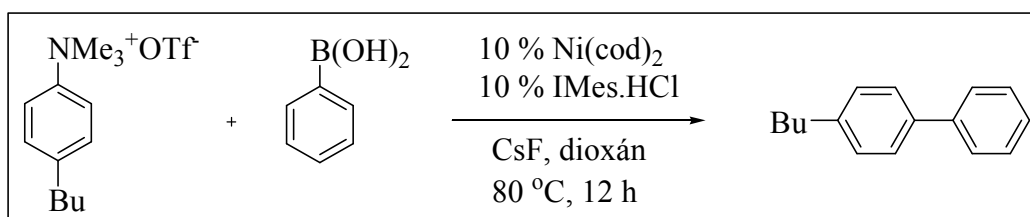


Schéma 12

V roku 2011 Xie a Wang vo svojej práci publikovali cross-couplingové reakcie aryltrimetylamónium iodidov s organozinočnými činidlami za využitia katalýzy komplexami niklu (Schéma 13).^[19] Preskúmaním série komplexov niklu sa zistilo, že najlepšie výsledky poskytuje $[\text{Ni}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2]$ v porovnaní s komplexami niklu s koordinovanými ligandami PPh_3 , PET_3 a dppe , pričom poskytuje požadovaný 99% izolovaný výťažok.

Rola NMP ako takzvaného korozpúšťadla je stabilizovať organokovový intermediát, ktorý sa tvorí v priebehu reakcie koordináciou na niklový katalyzátor. Je veľmi pravdepodobné, že kombinácia rozpúšťadiel THF/NMP poskytuje médium s vhodnou polaritou pre reakcie amóniových solí s aktívnym katalyzátorom v katalytickom cykle.

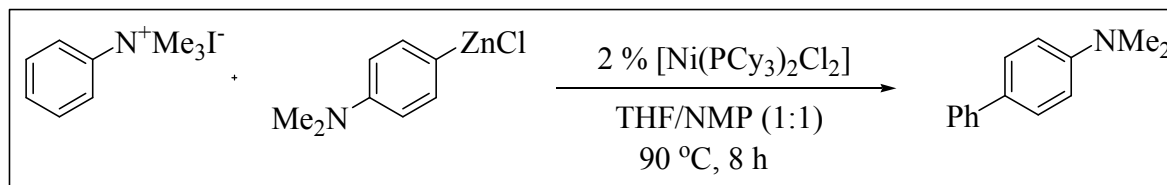


Schéma 13

V roku 2012 boli publikované autormi Zhang a Wang cross-couplingové reakcie aryltrimetylamónium iodidov s aryl- a heteroarylzinočnatými činidlami za využitia katalýzy chelátových komplexov niklu (Schéma 14).^[20] Reakcie vyžadujúce malé množstvá katalyzátoru sa vyznačujú toleranciou k mnohým funkčným skupinám ako k esterovým, keto a CF_3 skupinám, pričom poskytujú dobré až vynikajúce výťažky.

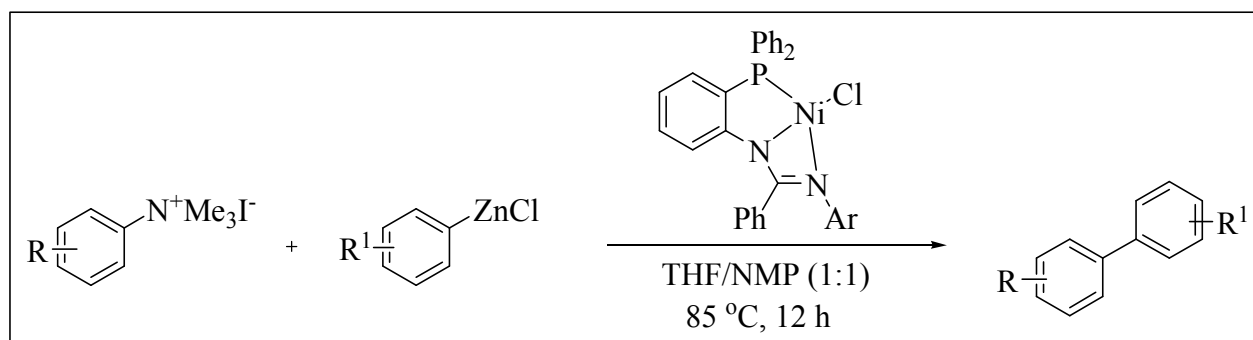


Schéma 14

Prvý cross-coupling aryltrimetylamónium iodidov s aryl a alkyl Grignardovými činidlami publikovali v roku 1988 Wenkert a spolupracovníci (Schéma 15).^[21] Táto priekopnícka práca demonštrovala možnosť oxidatívnej adície $\text{Ni}(0)$ do väzby C-N. Avšak nízke výťažky (max. 31 %), vysoká reakčná teplota (reflux v benzéne), pomerne dlhý reakčný čas (14 hodín) a intolerancia k funkčným skupinám (len metoxy a fluóro skupiny reagovali) ponechávala priestor na zlepšovanie.

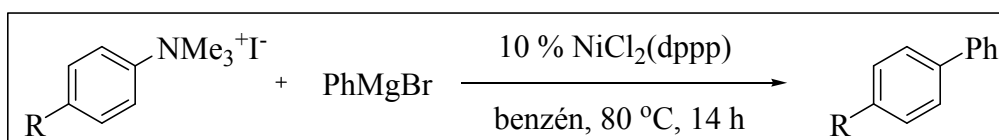


Schéma 15

Prvý cross-coupling aryltrimetylamónium triflátov a tetrafluóroborátov s Grignardovými činidlami za katalýzy komplexami paládia publikovali v roku 2010 Jonathan T. Reeves *et al.*

vo svojej práci (Schéma 16).^[22] Reakcia vyžaduje mierne reakčné podmienky (laboratórna teplota), nepatrný prebytok Grignardovho činidla a je tolerantná voči širokej škále funkčných skupín.

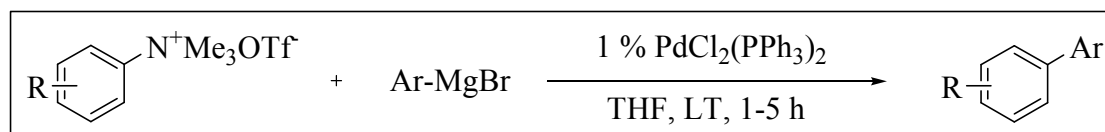


Schéma 16

V roku 2011 Liu a Wang publikovali cross-couplingové reakcie aktivovaných a neaktivovaných aryl chloridov, heteroaryl chloridov a vinyl chloridov s Grignardovými činidlami katalyzované chelátovými komplexami niklu (Schéma 17).^[23] P, N, O-chelátové komplexy niklu vykazovali v reakciách vysokú katalytickú aktivitu. V prítomnosti aditív ako LiCl a ZnCl₂ reakcie tolerujú rôzne funkčné skupiny ako esterové, ketónové, karboxamidové a trifluórometylové.

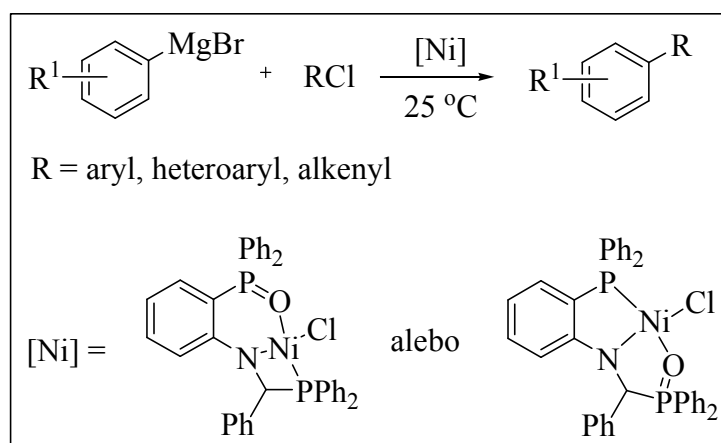


Schéma 17

V roku 2003 Buzsek a Brown objavili nových elektrofilných cross-couplingových partnerov pre paládium katalyzované Suzukiho reakcie.^[24] *N*-Vinylpyridíniové a –amóniové tetrafluoroborátové soli reagujú so širokou škálou boronových kyselín a poskytujú veľmi dobré až vynikajúce výťažky produktov zahŕňajúc vznik novej C-C väzby (Schéma 18).

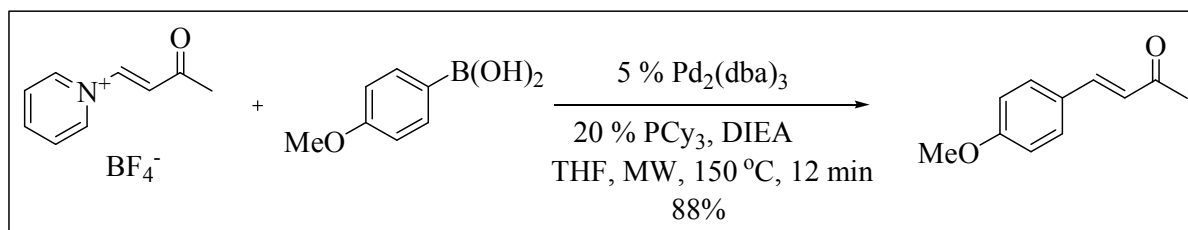


Schéma 18

Kapitola 2 - Cieľ diplomovej práce

- 1) Syntetické štúdie Suzukiho cross-couplingovej reakcie tetrametylén-sulfóniových solí katalyzovanej prechodnými kovmi.
- 2) Reaktivita óniových solí v Suzukiho reakcii založená na katalytickom systéme komplex Ni/ligand a miernych reakčných podmienkach.

Kapitola 3 - Výsledky a diskusia

1. Prechodnými kovmi katalyzované cross-couplingové reakcie tetrametylénsulfóniových solí s boronovými kyselinami

C-C cross-couplingové reakcie patria medzi významné transformácie v organickej syntéze, pretože umožňujú vytvárať zložité štruktúry z bežne dostupných komponent rôznymi spôsobmi. V posledných troch desaťročiach sú ako dôsledok vývoja veľkého množstva prechodnými kovmi katalyzovaných reakcií rôznych C-X zlúčenín ($X = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{OTf}, \text{OMs} \dots$) k dispozícii efektívne metódy pre priamu tvorbu väzby medzi sp^3 -, sp^2 - a sp hybridizovanými atómami uhlíku.

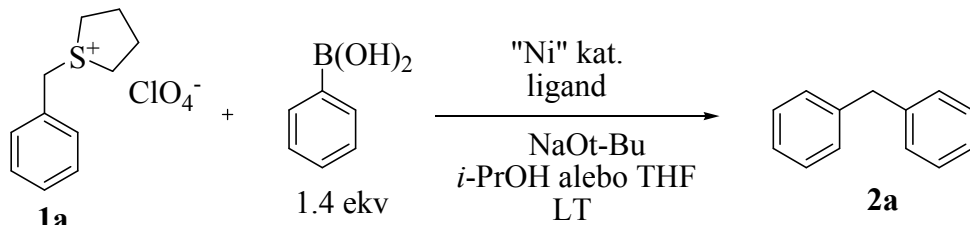
Nie všetky C-C cross-couplingové reakcie sú dôkladne preskúmané a vyvinuté. Relatívne mierne reakčné podmienky týchto procesov tvorby C-C väzieb, ako aj vysokej tolerancie voči rôznym funkčným skupinám za katalýzy prechodnými kovmi významne prispieva k rozvoju týchto reakcií.

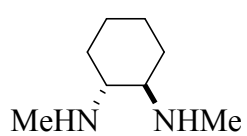
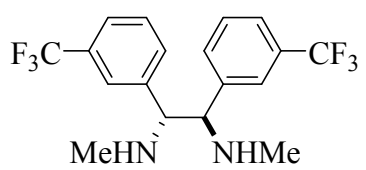
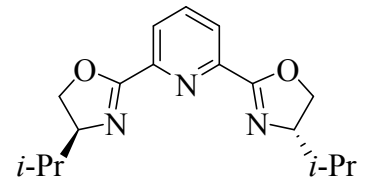
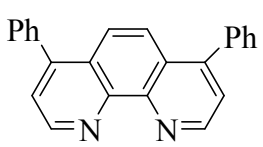
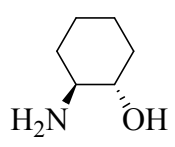
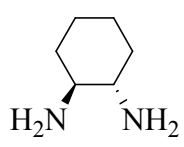
Atraktívne vlastnosti sulfóniových solí a biologická príbuznosť kovmi sprostredkovaného štiepenia C-S väzby vedú k novým syntetickým transformáciám v organickej chémii. Pre svoje jedinečné vlastnosti sú sulfóniové soli vhodnými cross-couplingovými partnermi v Suzukiho reakciách. Sú to obvykle kryštalické pevné látky s vynikajúcou životnosťou, sú ľahko a ekonomicky pripraviteľné rôznymi spôsobmi, a s príslušnými nenukleofilnými aniónmi (PF_6^- , BF_4^- , ClO_4^-) majú výbornú rozpustnosť a stabilitu v protických a aprotických rozpúšťadlách.

Gregory C. Fu *et al.* publikovali v minulosti nové pokroky v cross-couplingových reakciách alkyl elektrofilov, pričom využívali katalytický systém Ni/ligand. Samozrejmosťou vo výskume nových reakcií je využiť tieto publikované katalytické protokoly i v cross-couplingových reakciách iných elektrofilov, napr. tetrametylénsulfóniových solí. Niektoré prechodné kovy sú obzvlášť tiofilické, napr. nikel a umožňujú štiepenie C-S väzby. Mimochodom, biomimetické chovanie a reaktivita niklového katalyzátora je popísaná ako aktivácia C-S väzby prostredníctvom koordinačných zlúčenín niklu. Napríklad, syntetický komplex $[\text{Ni}(\text{hdN}_5)]$ reaguje priamo s MeSCoM a stechiometricky ho premieňa na CH_4 a koenzým M vo vode, proces sa stáva katalytickým po pridaní externého oxidantu.^[25]

Väzba C-S je pomerne stabilná, len o 10 % slabšia než C-C väzba, a tak využitie niklového katalyzátora môže byť vhodnou metódou výberu. Prostredníctvom katalytického systému

Ni/ligand sa podarilo prevedenie reakcií medzi (*S*-benzyl)tetrametylénsulfóniovou soľou a fenyloboronovou kyselinou. V tabuľke 1 sú zhrnuté optimalizačné reakcie za využitia rôznych ligandov a katalyzátorov.

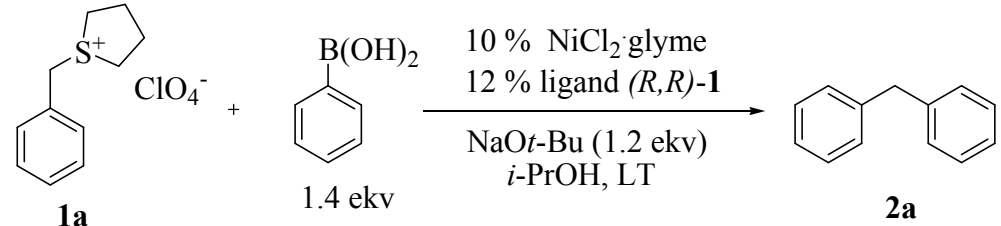
		
	katalytický systém	GC-MS % produktu
1	10 % Ni(cod) ₂ / 12 % (<i>R,R</i>)- 1	73
2	6 % Ni(cod) ₂ / 8 % (<i>R,R</i>)- 2	63
3	10 % NiCl ₂ ·glyme / 12 % (<i>R,R</i>)- 1	53
4	10 % NiCl ₂ ·glyme / 12 % (<i>R,R</i>)- 2	46
5	6 % Ni(cod) ₂ / 8 % (<i>S</i>)- <i>i</i> -Pr-Pybox- 3	stopa
6	10 % NiCl ₂ ·glyme / 13 % (<i>S</i>)- <i>i</i> -Pr-Pybox- 3	—
7	4 % Ni(cod) ₂ / 8 % 4	stopa
8	6 % Ni(cod) ₂ / 6 % (<i>rac</i>)- 5	stopa
9	6 % Ni(cod) ₂ / 6 % 6	—

 <i>(R,R)</i> - 1	 <i>(R,R)</i> - 2	 <i>(S)</i> - <i>i</i> -Pr-Pybox- 3
 4	 <i>(rac)</i> - 5	 6

Tabuľka 1

Po prevedení optimalizačných reakcií vhodného výberu katalyzátoru a ligandu pre reakcie *S*-(benzyl)tetrametylénsulfóniovej soli s fenyloboronovou kyselinou v rozpúšťadlách izopropanol alebo THF, za použitia bázy *tert*-butoxidu sodného za laboratórnej teploty, sme zistili, že komerčne dostupné 1,2-diamíny sú efektívnym ligandom pre Suzukiho cross-couplingové reakcie.

Bolo vhodné vyskúšať aj iné bázy a *S*-(benzyl)tetrametylénsulfóniovú soľ s iným aniónom, napríklad s hexafluórofosfátovým (1b) (Tabuľka 2). Vzhľadom k stabilite a ľahkému manipulovaniu na vzduchu bol použitý do reakcií katalyzátor NiCl₂glyme.

		
	odchýlka od "štandardných" podmienok	GC-MS % produktu
0	žiadna	53
1	KOt-BuOH	24
2	NaOEt	15
3	KOH	9
4	1.6 ekv NaOt-Bu	18
5	miesto 1a použitá 1b	59

Tabuľka 2

Z tabuľky 2 vyplýva, že použitím rôznych báz sa mení výtazok žiadaného produktu a hexafluórofosfát *S*-(benzyl)tetrametylénsulfónia poskytuje dobré výtazky.

Po preskúmaní určitého spektra katalyzátorov, ligandov a reakčných podmienok bolo dosiahnutého 63 % izolovaného výtazku cross-couplingovej reakcie medzi (*S*-benzyl)tetrametylénsulfóniovou soľou a fenyloboronovou kyselinou. Kľúčom k tomuto úspechu bola kombinácia Ni(cod)₂ a *trans*-*N,N'*-dimetyl-1,2-cyklohexándiamín, ako aj použitie NaOt-Bu v alkoholickom rozpúšťadle, *i*-PrOH (Schéma 19).

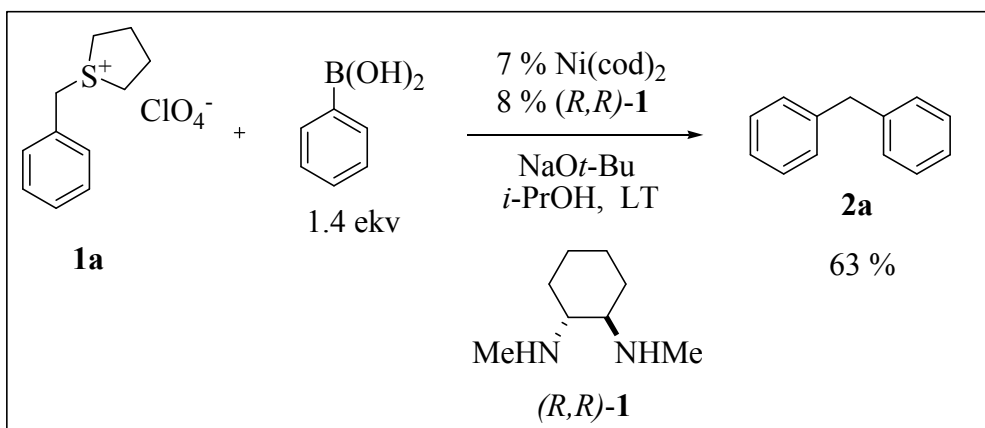


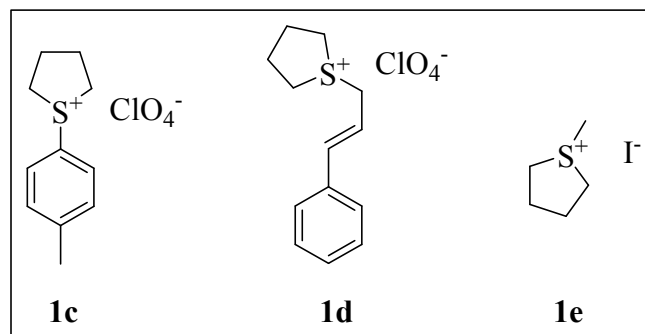
Schéma 19

Tabuľka 3 súhrnne popisuje vplyvy ostatných parametrov na modelovú cross-couplingovú reakciu. Hoci niklové katalyzátory $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni(acac)}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ sa vyznačovali aktivitou, paládiový komplex Pd(OAc)_2 nedal v podstate žiadny produkt. Použitím rôznych báz sa menil výtťažok žiadaného produktu. Bežné organické rozpúšťadlá ako EtOH, THF a *tert*-BuOH nemali zásadný vplyv na zlepšenie. Zahrievaním na vyššiu teplotu, či použitie 3-metoxyboronovej kyseliny neprebíha reakcia smerom k žiadanému produktu. Nakoniec, reakcia bez katalyzátora a bez ligandu neprebíha.

<p> $\text{1a} + \text{7} \xrightarrow[\text{NaOt-Bu, } i\text{-PrOH, LT}]{\text{"Ni" kat. ligand (R,R)-1}} \text{2a}$ </p>		
	variácie podmienok	GC-MS % produktu
1	10 % $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ / 14 % $(R,R)\text{-1}$	44
2	10 % $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ / 14 % $(R,R)\text{-1}$	24
3	10 % $\text{Ni}(\text{acac})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ / 12 % $(R,R)\text{-1}$	29
4	10 % $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ / 12 % $(R,R)\text{-1}$	—
5	6 % NiCl_2 :glyme, bez ligandu $(R,R)\text{-1}$	—
6	6 % $\text{Ni}(\text{cod})_2$, bez ligandu $(R,R)\text{-1}$	—
7	bez "Ni" kat. a bez ligandu $(R,R)\text{-1}$	—
8	6 % $\text{Ni}(\text{cod})_2$ / 8 % $(R,R)\text{-1}$, THF	8
9	6 % $\text{Ni}(\text{cod})_2$ / 8 % $(R,R)\text{-1}$, EtOH	24
10	6 % $\text{Ni}(\text{cod})_2$ / 8 % $(R,R)\text{-1}$, <i>tert</i> -BuOH	26
11	6 % $\text{Ni}(\text{cod})_2$ / 8 % $(R,R)\text{-1}$, K_2CO_3 , THF	3
12	7 % $\text{Ni}(\text{cod})_2$ / 8 % $(R,R)\text{-1}$, CsF	15
13	7 % NiCl_2 :glyme / 8 % $(R,R)\text{-1}$, 60 °C	—
14	7 % $\text{Ni}(\text{cod})_2$ / 8 % $(R,R)\text{-1}$, namiesto 7 použitá 3-metoxifenylboronová kyselina	—

Tabuľka 3

Katalytický systém $\text{Ni}(\text{cod})_2/\text{trans-}N,N'$ -dimetyl-1,2-cyklohexándiamín bol aplikovaný aj pre iné aktivované a neaktivované tetrametylénsulfóniové soli (Obrázok 4).



Obrázok 4

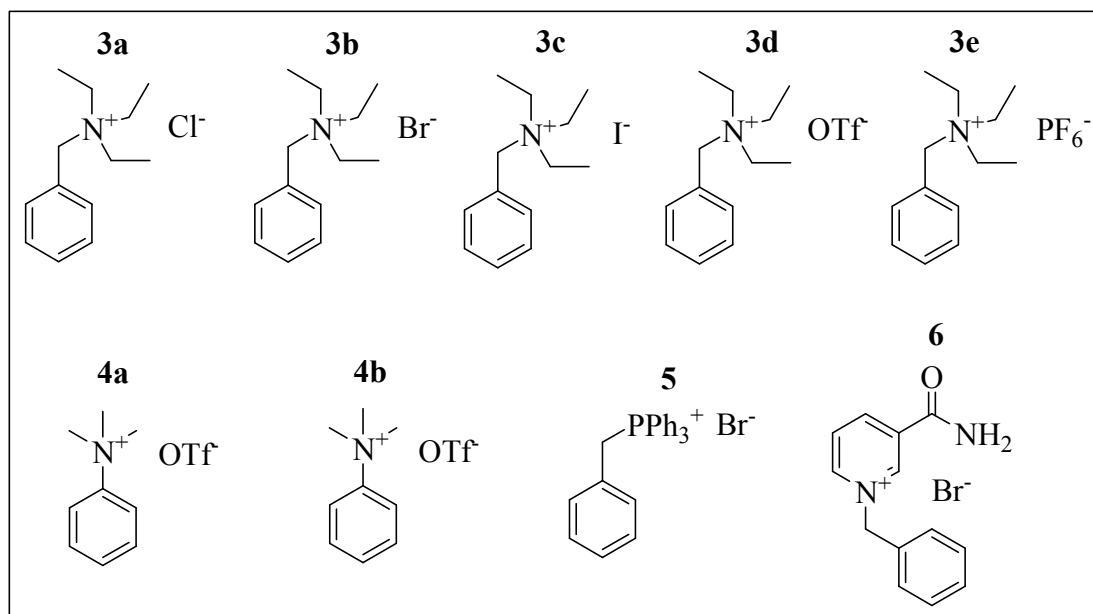
$\mathbf{1\ c-e} + \text{Ph-B(OH)}_2$ 1.4 ekv		7 % $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 8 % $(R,R)\text{-1}$ NaOt-Bu <i>i</i> -PrOH, LT		
			produkty	izolované %
1c			 2c 7a	52 2c/7a 1:1.3
1d			 2d	51
1e			—	

Schéma 20

Z množstva prevedených reakcií sa zistilo, že použité benzylové a arylové tetrametylénsulfóniové soli ako cross-couplingoví partneri boli reaktívnejšie v Suzukiho reakciách než jodid *S*-(metyl)tetrametylénsulfónia (Schéma 20).

2. Cross-couplingové reakcie amóniových, pyridíniových a fosfóniových solí v Suzukiho reakciách za využitia katalytického systému Ni/ligand a miernych reakčných podmienok

Optimalizované reakčné podmienky Suzukiho couplingu *S*-(benzyl)tetrametylénsulfóniovej soli s fenyloboronovou kyselinou boli aplikované aj pre iné substráty. Aplikácia katalytického protokolu Ni/ligand bola využitá v cross-couplingových reakciách amóniových, pyridíniových a fosfóniových solí (Obrázok 5). Schéma 20 a 21 popisuje dosiahnuté výsledky týchto reakcií.



Obrázok 5

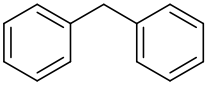
$ \begin{array}{c} \mathbf{3\ a-e, 5, 6} + \text{Ph-B(OH)}_2 \\ 1.4 \text{ ekv} \end{array} \xrightarrow[\begin{array}{c} \text{NaO}i\text{-Bu} \\ i\text{-PrOH, LT} \end{array}]{ \begin{array}{c} 7 \text{ mol \% Ni(cod)}_2 \\ 8 \text{ mol \% (R,R)-1} \end{array} } $		 2a
		GC-MS % produktu 2a
3a		stopa
3b		—
3c		—
3d		—
3e		—
5		—
6		—

Schéma 20

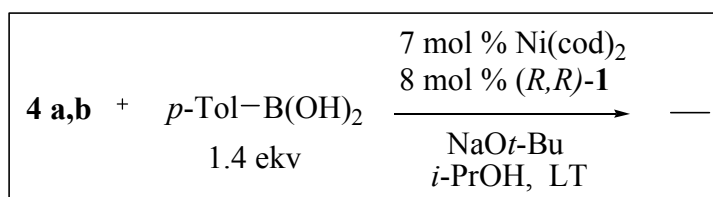


Schéma 21

Sériou pokusov sa zistilo, že tento katalytický systém nie je efektívny pre iné triedy óniových solí než sú sulfóniové. U reakcie benzyltrietylámónium chloridu s fenyloboronovou kyselinou sa objavila stopa produktu, ktorá ale nebola vyizolovaná. Z časových dôvodov neboli ďalej optimalizované podmienky, ktoré by teoreticky mohli viesť k úspechu.

Kapitola 4 – Záver

Bol objavený nový katalytický systém založený na niklovom katalyzátore $\text{Ni}(\text{cod})_2$ a ligande *trans*-*N,N'*-dimetyl-1,2-cyklohexándiamín, ktorým možno štiepiť väzbu C-S v sulfóniových zlúčeninách za laboratórnej teploty. Tento katalytický protokol bol aplikovaný aj na amóniové, fosfóniové a pyridíniové soli, avšak neúspešne.

Experimentálna časť

Kapitola 5 - Experimenálna časť

5.1 Použité prístroje a chemikálie

^1H a ^{13}C NMR spektrá boli namerané na prístroji Bruker Avance 400 MHz NMR spektrometri. Hodnoty chemických posunov sú udávané vzhľadom k píkom rozpúšťadiel (CDCl_3 : ^1H = 7.24 ppm, ^{13}C = 77.23; $\text{DMSO}-d_6$: ^1H = 2.50 ppm, ^{13}C = 39.51 ppm) ako interným štandardom. Chemické posuny sú udávané v jednotkách ppm a hodnoty spin-spinových interakčných konštánt J v Hz. Elementárne analýzy boli prevádzané na prístroji Perkin Elmer PE 2400 Series II. Hmotnostné spektrá vo vysokom rozlíšení (HR-MS) boli získané na prístroji LTQ Orbitrap XL (ionizácia ESI). Body topenia (B.t.) boli merané na prístroji Stuart SMP30 a nie sú korigované.

Priebeh reakcií bol sledovaný na prístroji Acquity UPLC-MS s detektorom s diódovým poľom (200 nm-400 nm) na reverznej kolóne s gradientom acetonitril/ H_2O alebo na prístroji GC-MS Agilent. Konverzie reakcií boli stanovené metódou vnútorného štandardu naftalénu (GC-MS). Štandardné spracovanie vzorky pre meranie na GC-MS bolo po odobraní z reakčnej zmesi vytrepané medzi 5% HCl a dietyléter. Vzorky odobrané pre meranie na UPLC-MS boli zriedené acetonitrilom, H_2O alebo zmesou.

Chemikálie zakúpené od komerčných dodávateľov (Sigma-Aldrich, Strem Inc., Alfa Aesar) neboli ďalej upravované. Rozpúšťadlá ako *i*-PrOH, THF, *tert*-BuOH boli zakúpené v kvalite p.a. od firmy Penta a používané bez ďalších úprav.

Rozpúšťadlá *i*-PrOH, EtOH, THF, dichlórmetán, acetón boli pred použitím sušené nad molekulovými sitami a množstvo vody bolo stanovené coulometricky podľa Karla Fischera na prístroji Mettler Toledo DL 32. Rozpúšťadlá použité do cross-couplingovej reakcie boli degasované varem za sníženého tlaku.

Na všetky stĺpcové chromatografie bol použitý na silikagél Kieselgel 60 (Sigma-Aldrich) o zrnitosti 0,063-0,100 mm. TLC analýzy boli prevádzané na TLC Al doštičkách Silica gel 60 F254 (Merck) pri použití vhodných eluentov.

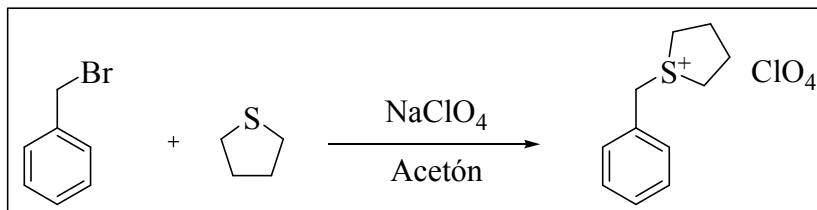
Chemikália (5) bola komerčným produktom a bola použitá bez ďalšieho prečistenia. Chemikálie (3b, 6) som nepripravila, boli prístupné v našom laboratóriu.

S komplexnou zlúčeninou niklu $\text{Ni}(\text{cod})_2$ sa pracovalo v inertnej atmosfére Aldrich® AtmosBagu (Sigma-Aldrich).

5.2 Pracovné postupy

5.2a Syntéza tetrametylénsulfóniových solí

Príprava chloristanu *S*-(benzyl)tetrametylénsulfónia (1a)



Benzylbromid (5.00 g, 29.2 mmol, 1ekv) bol rozpustený v acetóne (20 mL) v inertnej atmosfére Ar. Následne bol pridaný THT (3.61 g, 40.9 mmol, 1.4 ekv) a NaClO₄ (4.52 g, 32.1 mmol, 1.1 ekv). Biela pevná látka sa začala vyzrážať. Po miešaní reakčnej zmesi za LT 24 hodín bola pevná látka prefiltrovaná a premytá acetónom. K filtrátu bol pridaný Et₂O (50 mL), aby vykryštalizoval chloristan *S*-(benzyl)tetrametylénsulfónia ako biela pevná látka (7.45 g, 91 %).

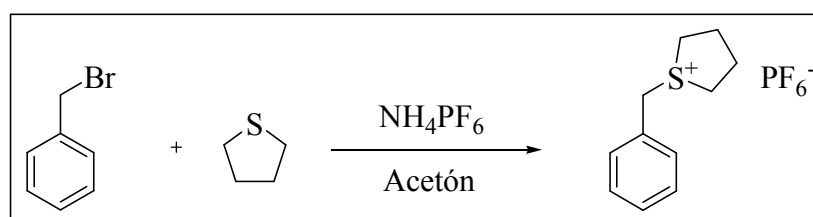
B.t. 117.5-118.5 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 3H), 4.56 (s, 2H), 3.52 – 3.37 (m, 4H), 2.29 – 2.12 (m, 4H).

¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 130.35, 129.77, 129.51, 129.38, 44.97, 42.56, 28.10.

Vypočítané (C₁₁H₁₅ClO₄S): C 47.40 %, H 5.42 %. Nájdené: C 46.72 %, H 5.22 %.

Príprava hexafluórofosfátu *S*-(benzyl)tetrametylénsulfónia (1b)



Benzylbromid (2.00 g, 11.7 mmol, 1ekv) bol rozpustený v acetóne (12 mL) v inertnej atmosfére Ar. Následne bol pridaný THT (1.44 g, 12.9 mmol, 1.1 ekv) a NH₄PF₆ (2.1 g, 12.9 mmol, 1.1 ekv). Biela pevná látka sa začala vyzrážať. Po miešaní reakčnej zmesi za LT 20 hodín bola pevná látka prefiltrovaná a premytá acetónom. K filtrátu bol pridaný Et₂O (40 mL), aby vykryštalizoval hexafluórofosfát *S*-(benzyl)tetrametylénsulfónia ako biela pevná látka (2.75 g, 73 %).

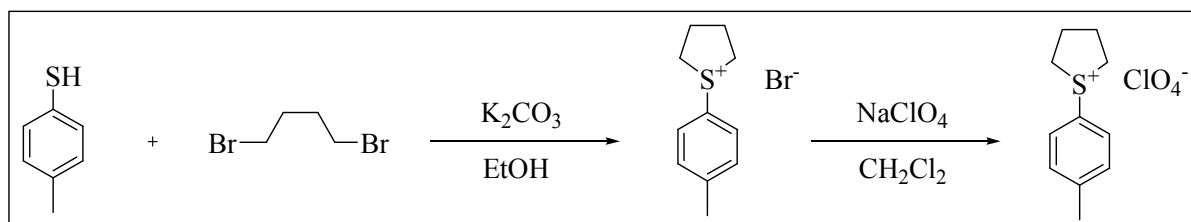
B.t. 167-169 °C.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.55 (dd, $J = 7.3, 2.1$, 2H), 7.51 – 7.44 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 3.44 (ddd, $J = 18.6, 12.7, 5.3$, 4H), 2.27 – 2.09 (m, 4H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 130.35, 129.78, 129.51, 129.38, 44.98, 42.56, 28.09.

Vypočítané ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{PS}$): C 40.74 %, H 4.66 %. Nájdené: C 40.47 %, H 4.56 %.

Príprava chloristanu *S*-(4-metylfenyl)tetrametylénsulfónia (1c)



Tiofenol (2.00 g, 16.1 mmol, 1 ekv) bol rozpustený v 30 mL EtOH v inertnej atmosfére Ar. Následne bol pridaný 1,4-dibrómbután (5.22 g, 24.2 mmol, 1.5 ekv) a K_2CO_3 (3.34 g, 24.2 mmol, 1.5 ekv). Po miešaní reakčnej zmesi za LT 24 hodín bola reakčná zmes prefiltrovaná. Filtrát bol odparený do sucha a k odparku bol pridaný CHCl_3 . Nasledovala filtrácia a filtrát bol odparený do sucha. K odparku bol pridaný Et_2O a po filtrácii nasledovalo odparenie do sucha, ktorým sa získala bezfarebná kvapalná látka bromid *S*-(4-metylfenyl)tetrametylénsulfónia (2.94 g, 70.4 %).

Bromid *S*-(4-metylfenyl)tetrametylénsulfónia bol rozpustený v CH_2Cl_2 (15 mL) v inertnej atmosfére Ar. Následne bol pridaný NaClO_4 (1.75 g, 12.4 mmol, 1.1 ekv). Po miešaní reakčnej zmesi za LT 20 hodín bola reakčná zmes prefiltrovaná a filtrát bol odparený do sucha na RVO. K odparku bol pridaný Et_2O a biela kryštalická látka bola prefiltrovaná na frite ako chloristan *S*-(4-metylfenyl)tetrametylénsulfónia (0.66 g, 21 %).

B.t. 124-125 °C.

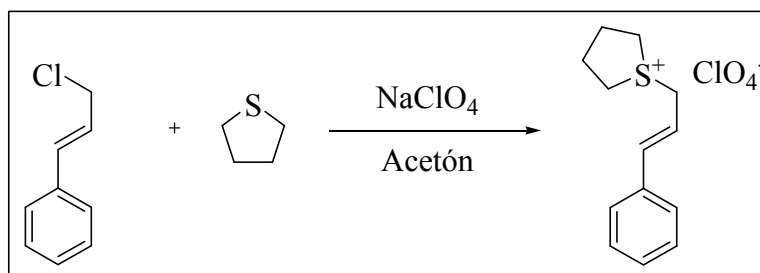
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.49 (d, $J = 8.1$, 2H), 3.94 – 3.85 (m, 2H), 3.74 – 3.66 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.30 (qd, $J = 15.0, 7.5$, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 143.70, 130.96, 129.76, 123.88, 47.66, 28.27, 20.81.

Vypočítané ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClO}_4\text{S}$): C 47.40 %, H 5.42 %. Nájdené: C 47.53 %, H 5.42 %.

HR-MS (ESI) vypočítané ($\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{S}$): 179.0894

Nájdené: 179.0890

Príprava chloristanu (*E*)-*S*-(3-fenylprop-2-én-1-yl)tetrametylénsulfónia (1d)



1-((*E*)-3-chlórprop-1-enyl)benzén (5.00 g, 32.8 mmol, 1ekv) bol rozpustený v acetóne (20 mL) v inertnej atmosfére Ar. Následne bol pridaný THT (4.04 g, 45.9 mmol, 1.4 ekv) a NaClO₄ (5.06 g, 36.1 mmol, 1.1 ekv). Biela pevná látka sa začala vyzrážať. Po miešaní reakčnej zmesi za LT 24 hodín bola pevná látka prefiltrovaná a premytá acetónom. K filtrátu bol pridaný Et₂O (60 mL), aby vykryštalizoval chloristan (*E*)-*S*-(3-fenylprop-2-én-1-yl)tetrametylénsulfónia ako biela pevná látka (7.75 g, 78 %).

B.t. 124-125 °C.

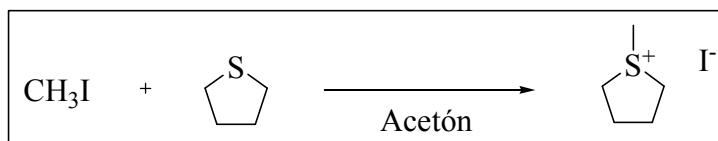
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 – 7.52 (m, 2H), 7.43 – 7.32 (m, 3H), 6.94 (d, *J* = 15.8, 1H), 6.40 (dt, *J* = 7.7, 15.6, 1H), 4.17 – 4.12 (m, 2H), 3.53 – 3.38 (m, 4H), 2.26 – 2.11 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 139.57, 135.22, 128.82, 128.74, 126.88, 116.69, 43.77, 41.83, 28.33.

Vypočítané (C₁₃H₁₇ClO₄S): C 51.23 %, H 5.62 %. Nájdené: C 50.67 %, H 5.74 %.

HR-MS (ESI) vypočítané (C₁₃H₁₇S): 205.1051

Nájdené: 205.1049

Príprava jodidu *S*-(metyl)tetrametylénsulfónia (1e)



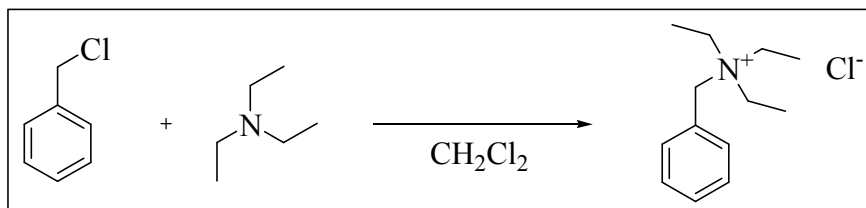
V inertnej atmosfére Ar bol pripravený roztok THT (1.00 g, 11.3 mmol, 1 ekv) v acetóne (4 mL). Do tohto roztoku bol za tmy pomaly prikvapkaný CH₃I (1.77 g, 12.4 mmol, 1.1 ekv). Po miešaní reakčnej zmesi za LT 5 dní bola pevná látka prefiltrovaná a niekoľkokrát premytá Et₂O a acetónom, pričom sa získala biela prášková látka jodid *S*-(metyl)tetrametylénsulfónia (2.07 g, 79 %).

B.t. 195-197 °C, (lit. ^[26] 199 °C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 3.46 (dt, *J* = 13.9, 7.0, 2H), 3.28 (dt, *J* = 12.4, 6.1, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.30 – 2.20 (m, 2H), 2.17 – 2.08 (m, 2H).

5.2b Syntéza amóniových solí

Príprava chloridu *N*-benzyl-*N,N,N*-trietylámónia (3a)

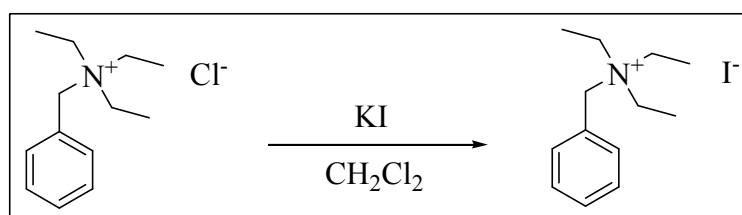


Benzylchlorid (2.53 g, 20.0 mmol, 1 ekv) a Et₃N (2.39 g, 24 mmol, 1.2 ekv) boli miešané za LT v CH₂Cl₂ (10 mL). Po 24 hodinách bola biela pevná látka prefiltrovaná ako chlorid *N*-benzyl-*N,N,N*-trietylámónia (3.41 g, 76 %).

B.t. 190-191.5 °C.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 (dd, $J = 6.3, 1.6$, 2H), 7.47 – 7.37 (m, 3H), 4.84 (d, $J = 3.2$, 2H), 3.52 – 3.40 (m, 6H), 1.46 (t, $J = 7.2$, 9H).

Príprava jodidu *N*-benzyl-*N,N,N*-trietylámónia (3c)

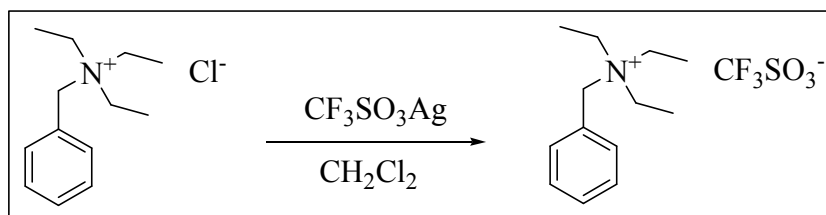


Chlorid *N*-benzyl-*N,N,N*-trietylámónia (0.2 g, 0.88 mmol, 1ekv) a KI (170 mg, 1.03 mmol, 1.17 ekv) boli miešané v CH₂Cl₂ (5 mL). Po 48 hodinách bola reakčná zmes prefiltrovaná a odparená na RVO do sucha. Biela pevná látka bola sušená na vákuu ako jodid *N*-benzyl-*N,N,N*-trietylámónia (246,6 mg, 88 %).

B.t. 171-172 °C, (lit. ^[27] 170 °C).

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.63 – 7.43 (m, 5H), 4.52 (d, $J = 19.8$, 2H), 3.26 – 3.07 (m, 6H), 1.40 – 1.21 (m, 9H).

Príprava trifluórometánsulfonátu *N*-benzyl-*N,N,N*-trietylámónia (3d)

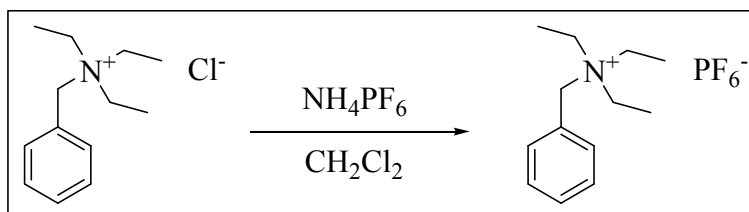


Chlorid *N*-benzyl-*N,N,N*-trietylámónia (0.5 g, 2.20 mmol, 1ekv) a $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$ (564 mg, 2.20 mmol, 1ekv) boli miešané za tmy v CH_2Cl_2 (12 mL). Po 48 hodinách bola reakčná zmes prefiltrovaná a odparená na RVO do sucha. Biela pevná látka bola sušená na vákuu ako trifluórometánsulfonát *N*-benzyl-*N,N,N*-trietylámónia (529,4 mg, 71 %).

B.t. 109.4-109.8 °C, (lit. ^[28] 109.37 °C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.63 – 7.43 (m, 5H), 4.52 (d, J = 19.8, 2H), 3.26 – 3.07 (m, 6H), 1.40 – 1.21 (m, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 132.48, 130.19, 129.01, 127.79, 59.45, 51.96, 7.44.

Príprava hexafluórofosfátu *N*-benzyl-*N,N,N*-trietylámónia (3e)



Chlorid *N*-benzyl-*N,N,N*-trietylámónia (0.9 g, 3.95 mmol, 1 ekv) a NH_4PF_6 (0.9 g, 5.52 mmol, 1.4 ekv) boli miešané v CH_2Cl_2 (10 mL). Po 48 hodinách bola reakčná zmes prefiltrovaná a odparená na RVO do sucha. Biela pevná látka bola sušená na vákuu ako hexafluórofosfát *N*-benzyl-*N,N,N*-trietylámónia (56,3 mg, 4 %).

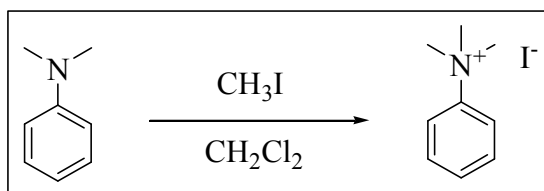
B.t. 175-176 °C, (lit. ^[29] 176-177 °C).

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.56 – 7.48 (m, 5H), 4.47 (s, 2H), 3.15 (q, J = 7.2, 6H), 1.30 (t, J = 7.2, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 132.48, 130.20, 129.01, 127.78, 59.45, 51.96, 7.43.

HR-MS (ESI) vypočítané ($\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}$): 192.1752

Nájdené: 192.1746

Príprava jodidu *N*-fenyl-*N,N,N*-trimetylamónia (4a)

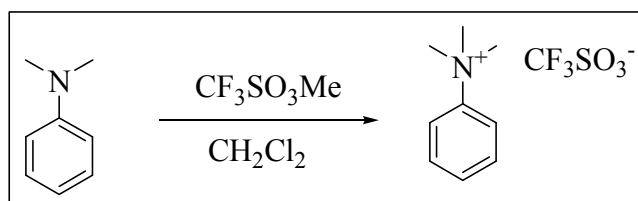


K roztoku *N,N*-dimetylanilínu (0.3 g, 2.48 mmol, 1 ekv) v CH_2Cl_2 (8 mL) bol pridaný CH_3I (0.35 g, 2.48 mmol, 1 ekv). Po miešaní reakčnej zmesi za tmy a za LT 24 hodín bola biela pevná látka prefiltrovaná, premytá CH_2Cl_2 a vysušená na vákuu ako jodid *N*-fenyl-*N,N,N*-trimetylamónia (513.1 mg, 79 %).

B.t. 227-228 °C, (lit. ^[30] 231,6 °C)..

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.03 – 7.92 (m, 2H), 7.72 – 7.51 (m, 3H), 3.61 (s, 9H).

Príprava trifluórometánsulfonátu *N*-fenyl-*N,N,N*-trimetylamónia (4b)



K roztoku *N,N*-dimetylanilínu (0.3 g, 2.48 mmol, 1 ekv) v CH_2Cl_2 (10 mL) bol pridaný v inertnej atmosfére Ar $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Me}$ (812.5 mg, 4.95 mmol, 2 ekv). Po miešaní reakčnej zmesi cez noc bol do reakčnej zmesi pridaný hexán (50 mL), vzniknutá zrazenina bola premytá niekoľkokrát Et_2O a vysušená na vákuu ako biela pevná látka trifluórometánsulfonát *N*-fenyl-*N,N,N*-trimetylamónia (13,1 g, 100 %).

B.t. 83-84.2 °C, (lit. ^[19] 82-84 °C).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81 – 7.76 (m, 2H), 7.62 – 7.49 (m, 3H), 3.72 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 131.08, 130.98, 130.81, 119.72, 57.54.

5.2c Cross-couplingové reakcie óniových solí

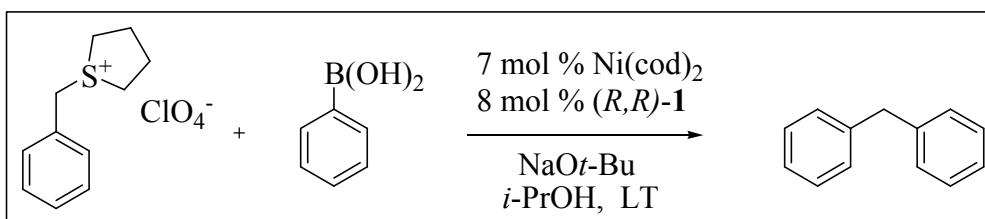
A Všeobecný postup pre cross-couplingovú reakciu katalyzovanú prechodnými kovmi

V Schlenkovej banke bola navážená príslušná óniová soľ (0.164 mmol), boronová kyselina (0.229 mmol), báza NaOt-Bu (0.197 mmol), ligand (6-14 mol %) a katalyzátor (6-10 mol %). Následne bola zmes zbavená kyslíku aplikáciou Ar a vakuá. Do reakčnej zmesi bolo pridané suché a degasované rozpúšťadlo. Reakčná zmes bola miešaná za laboratórnej teploty a jej priebeh bol sledovaný na GC-MS.

B Všeobecný postup pre cross-couplingovú reakciu katalyzovanú Ni(cod)₂

V Schlenkovej banke bola navážená príslušná óniová soľ (0.164 mmol), boronová kyselina (0.229 mmol), báza NaOt-Bu (0.197 mmol), ligand (6-14 mol %). Následne bola zmes zbavená kyslíku aplikáciou Ar a vakuá. Reakcia bola prenesená do Aldrich® AtmosBagu, kde bol pridaný katalyzátor Ni(cod)₂ (6-10 mol %). Do reakčnej zmesi bolo pridané suché a degasované rozpúšťadlo. Reakčná zmes bola miešaná za laboratórnej teploty a jej priebeh bol sledovaný na GC-MS.

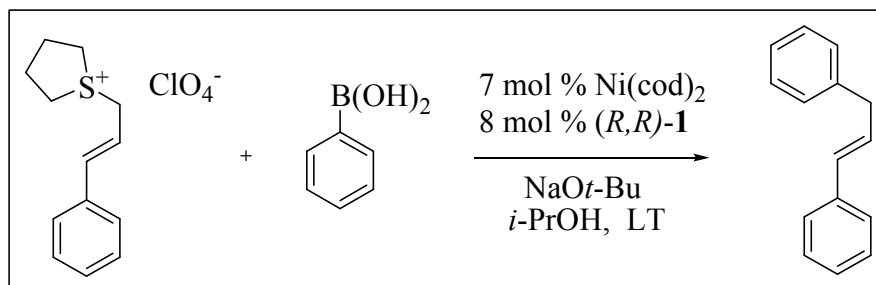
Cross-couplingová reakcia chloristanu *S*-(benzyl)tetrametylénsulfónia (1a) s fenyloboronovou kyselinou



Produkt (2a) bol pripravený reakciou chloristanu *S*-(benzyl)tetrametylénsulfónia (1a) s fenyloboronovou kyselinou. Po 24 hodinách bola reakcia zriedená Et₂O a prefiltrovaná cez Celite®. Organická vrstva bola odparená na RVO. Produkt bol prečistený stĺpcovou chromatografiou (hexán/Et₂O 3:1), pričom bol získaný bezfarebný olej (75.9 mg, 63 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (dd, *J* = 9.8, 5.5, 4H), 7.20 (t, *J* = 6.5, 6H), 3.99 (s, 2H).^[31]

Cross-couplingová reakcia chloristanu (*E*)-*S*-(3-fenylprop-2-én-1-yl)tetrametylénsulfónia (1d) s fenylboronovou kyselinou



Produkt (2d) bol pripravený reakciou chloristanu (*E*)-*S*-(3-fenylprop-2-én-1-yl)tetrametylénsulfónia (1d) s fenylboronovou kyselinou. Po 24 hodinách bola do reakcie pridaná 5% HCl a Et_2O . Po vytrepaní boli organické vrstvy vysušené MgSO_4 a odparené na RVO. Produkt bol prečistený stĺpcovou chromatografiou (hexán), pričom bol získaný slabožltý olej (16.3 mg, 51 %).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.16 (m, 10 H), 6.45 (dd, $J = 15.7, 7.5$, 1H), 6.41 – 6.30 (m, 1H), 3.55 (d, $J = 6.6$, 4H).^[32]

Kapitola 6 – Literatúra

- [1] Oae, S.; Okuyama, T. *Organic Sulfur Chemistry: Biochemical Aspects*; CRC Press: Boca Raton, FL, 1992.
- [2] Benetti, S.; De Risi C.; Pollini G. P.; Zanirato V. *Chem Rev.* **2012**, *112*, 2129-2163.
- [3] Luh, T. -Y.; Ni, Z. J. *Synthesis* **1990**, 89-103.
- [4] Ragsdale, S. W.; Kumar, M. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2515-2539.
- [5] Srogl, J.; Allred, D. G.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *119*, 12376-12377.
- [6] Goodwin, C. N. APPLICATION OF IMINIUM ACTIVATION TECHNOLOGIES TO NATURAL PRODUCT SYNTHESIS: Total Syntheses of the Spiculisporic Acids, Progress Towards the Total Synthesis of Cyliindrocyclophane F, and Formal Synthesis of Cyliindrocyclophane A. Dissertation Thesis, California Institute of Technology Pasadena, California, 2007.
- [7] Bellina, F.; Carpita, A.; Rossi, R. *Synthesis* **2004**, 2419-2440.
- [8] Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinat, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633-9695.
- [9] Miyaaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.
- [10] Saito, S.; Sakai, M.; Miyaaura, N. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2993-2996.
- [11] Percec, V.; Bae, J. -Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1060-1065.
- [12] Tang, Z. -Y.; Hu, Q. -S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *124*, 3058.
- [13] Blakey, S. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6046-6047.
- [14] Zhou, J.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1340-1341.
- [15] González-Bobes, F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5360-5361.
- [16] Saito, B.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9602-9603.
- [17] Saito, B.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6694-6695.
- [18] Zhang, S.; Marshall, D.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2796-2804.
- [19] Xie, L. -G.; Wang, Z. -X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4901-4904.
- [20] Zhang, X. -Q.; Wang, Z. -X. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3658-3663.
- [21] Wenkert, E.; Han, A.-L.; Jenny, C.-J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 975.
- [22] Reeves, J. T.; Fandrick, D. R.; Tan, Z.; Song, J. J.; Lee, H.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4388-4391.
- [23] Muraoka, N.; Mineno, M.; Itami, K.; Yoshida, J.-i. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10031-10038.
- [24] Buszek, K. R.; Brown, N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 707-710.
- [25] Halcrow, M. A.; Christou, G. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2421-2481.

- [26] Weygand, F.; Daniel, H. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 3145-3146.
- [27] Funke, A.; Engeler, C. O.; Jacob, J.; Depierre, F. *Compt. rend.* 1949, *228*, 716-718.
- [28] Kulkarni, P.S.; Branco, L. C.; Crespo, J. G.; Nunes, M. C.; Raymundo, A.; Afonso, C. A. M. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8478-8488.
- [29] Kryshchal, G. V.; Zhdankina, G. M.; Zlotin, S.G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *13*, 2822–2827.
- [30] Phillips, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 793-797.
- [31] Peña-López, M.; Ayán-Varela, M.; Sarandeses, L. A.; Sestelo, J. P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9905-9909.
- [32] Alacid, E.; Nájera, C. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5011-5014.